

Síntese, avaliação bioquímica e estudo das relações entre a estrutura e atividade de derivados imidazólicos inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi*.

Mariana L. de Souza (PG)^{1*}, Rafaela S. Ferreira², Celso Rezende (PQ)³, Rocío M. E. Chavez (PG)³, Brian W. Slafer (PQ)³, Renata Krogh (PQ)¹, Glaucius Oliva (PQ)¹, Luiz C. Dias (PQ)³, Adriano D. Andricopulo (PQ)¹

*marianalaureano@gmail.com

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos – IFSC, Universidade de São Paulo – USP. ²Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. ³Laboratório de Química Orgânica Sintética, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Palavras Chave: Planejamento de Fármacos, Doença de Chagas, Cruzaina, *Trypanosoma cruzi*, Otimização molecular.

Abstract

Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships of carbamoylimidazoles as cruzain and *Trypanosoma cruzi* inhibitors.

A set of 32 compounds derived from a carbamoylimidazole previously identified as a lead was assayed *in vitro* against the target enzyme.

Introdução

A enzima cruzaina, principal cisteína protease do *T. cruzi*, é considerada um alvo molecular atrativo para o desenvolvimento de novos medicamentos antichagásicos por ser essencial ao parasita¹. No intuito de desenvolver novos inibidores da cruzaina, utilizamos neste trabalho, uma abordagem multidisciplinar onde empregamos estratégias de SBDD (*Structure Based Drug Design*) integrando o uso de métodos computacionais e experimentais de química medicinal².

Resultados e Discussão

O planejamento e otimização molecular de inibidores da enzima cruzaina de *T. cruzi* se deu a partir de um composto líder (**1**) que foi identificado a partir de uma triagem virtual da base de dados (*fragment-like*) disponível no ZINC, e apresentou inibição do tipo reversível e competitiva.

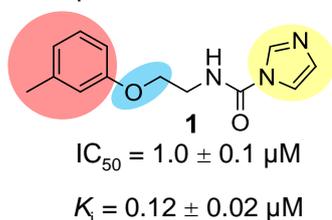


Figura 1. Estrutura química, potência e afinidade do composto líder **1**. Em destaque, porções da molécula que foram modificadas para SAR.

Análogos foram planejados, sintetizados e avaliados contra a cruzaina, permitindo o estabelecimento de estudos das relações entre a estrutura e a atividade (SAR). Foram realizadas modificações nas três porções destacadas na Figura 1, a porção fenóxi (destacado em vermelho), a *linker* entre os anéis

(destacado em azul) e o heterociclo (destacado em amarelo). Substituições da metila por halogênios resultaram em inibidores mais potentes, com exceção do flúor que apresentou um valor equivalente ao composto líder. Grupos mais volumosos nessa posição também aumentaram a potência dos inibidores, sendo que a substituição do fenóxi por 1-bromo-2-alcoxi resultou no composto mais potente da série ($IC_{50} = 0,12 \mu M$). Substituições do inibidor ($IC_{50} = 0,52 \mu M$), já a substituição por amida mostrou uma diminuição na potência ($IC_{50} = 6,24 \mu M$). A substituição do imidazol por outros heterocíclicos resultou em compostos inativos, com isso, podemos concluir que o imidazol nessa posição é essencial para a atividade do composto. Assim como **1**, os novos compostos mantêm o mecanismo de inibição do tipo competitivo em relação ao substrato da enzima.

Conclusões

Os resultados obtidos da descrição de SAR e a informação estrutural disponível para o alvo molecular, estimulam o contínuo desenvolvimento desta série de inibidores como candidatos a fármacos para o tratamento da doença de Chagas. Esses compostos estão sendo testados contra culturas de células humanas infectadas com parasitas para avaliar sua atividade anti-*T. cruzi* e também em culturas de células humanas saudáveis para analisar a seletividade desses inibidores. Estudos estruturais para caracterizar novos complexos cruzaina-inibidor, bem como ensaios biológicos contra o parasita *T. cruzi*, estão em desenvolvimento em nosso laboratório.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP e CNPq.

¹Cazzulo, J.; Stoka, V.; Turk, V. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1143-56.

²Rafaela S. F. *et al. Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *57*, 2380.